

# Az elhízás addiktív modellje: pszichoneurobiológiai összefüggések

Resch Mária dr.

A különböző etiológiai elméletek (például pszichoszomatikus, stressz) között leírták már az elhízás addiktív modelljét is. Az emocionális alapon fellépő evészavarokban szenvedők inkább (a jutalmazó rendszerrel összefüggően) örömben nyúlnak a nassolnivalók után. Az elhízás addiktív modelljének vizsgálatának célja, hogy az itt megismert összefüggések felhasználásával még pontosabb kezeléshez juthassanak a túlsúlyban szenvedők. Az elhízás addiktív modelljének szempontjából feltárja az etiológiai tényezők között fellelhető anatómiai, neurobiológiai és pszichés összefüggéseket, hogy az így kapott következtetések levonásával újabb logikai kapcsolatokat igazolhasson. A jutalmazó vagy dopaminszabályozó körök mellett az energia-háztartásban részt vevő másik rendszer a hypothalamus pro-opiomelanokortin (POMC)-rendszere – ezek hatását, hatékonyságát különböző biológiai faktorok, molekulák módosíthatják. Ezen neurobiokémiai folyamatok feltárásával érthetővé válik, hogy miért eszik valaki, ha nem is éhes, miért hajlamos a túlevésre, míg a másik nem, vagy miért nem képes visszaesés nélkül, tartósan fogyni. Az eredmények tükrében tehát újabb beavatkozási, kezelési lehetőségek (gyógyszeres, pszichoterápiás) alkalmazására nyílt lehetőség, miáltal sokkal részletesebb, egyénre szabottabb terápiás megoldásokhoz juthatunk az elhízás kórképe esetén is. Orv Hetil. 2018; 159(27): 1095–1102.

**Kulcsszavak:** kövérség, elhízás, jutalom, addiktív modell

## The addictive model of obesity: psychoneurobiological relationships

Among the various etiological theories (e.g., psychosomatic stress) the addictive model of obesity has also been described. Those suffering from eating disorders triggered by emotional causes (in consequence of the reward system) tend to grab a snack mostly out of happiness. The aim of the present study was to examine the addictive model of obesity so that the relationships identified here could help provide more accurate treatments to those suffering from being overweight. This study identifies the anatomical, neurobiological and psychic relationships between the etiological factors from the aspect of the addictive model of obesity so that further logical relationships could be confirmed based on the conclusions drawn here. Another system participating in energy homeostasis besides the rewarding or dopamine controlling circles is the hypothalamic pro-opiomelanocortin (POMC) system. The effects and efficiency of these systems can be modified by different biological factors and molecules. By exploring these neurobiochemical processes it may become understandable why someone who is not hungry will eat and have a tendency to overeat while others will not and why someone is unable to lose weight permanently without relapse. Therefore in the light of the findings further opportunities for intervention and treatment could be identified (with drugs or by psychotherapy) which would allow us to develop more sophisticated and tailor-made therapeutic solutions for the clinical picture of obesity as well.

**Keywords:** fatness, obesity, reward, addictive model

Resch M. [The addictive model of obesity: psychoneurobiological relationships]. Orv Hetil. 2018; 159(27): 1095–1102.

(Beérkezett: 2018. január 18.; elfogadva: 2018. február 26.)

### Rövidítések

$\alpha$ -MSH =  $\alpha$ -melanocyt-stimuláló hormon; AgRP = (agouti related peptid) agoutiszerű peptid; BMI = (body mass index) testtömegindex; CKK = kolecisztokinin; GABA = (gamma-aminobutyric acid) gamma-aminovajsav; KIR = központi idegrendszer; MC4R = melanokortin-4-receptor; NPY = neuro-peptid-Y; OECD = (Organisation for Economic Co-operation

and Development) Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet; PET = pozitronemissziós tomográfia; PMS = premenstruációs szindróma; POMC = (pro-opiomelanocortin) proopiomelanokortin; SAD = (seasonal affective disorder) szezonális hangulati zavar; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Az evés az egyik legfontosabb örömforrás. Az étkezési szokásokat sokkal inkább az *aktuális érzelmek, az adott lelkiállapot* és az egyéb lényegtelennek tűnő külső tényezők vezérlik, semmint a fiziológiai éhségérzet [1]. Az *érzelmi állapot kapcsolatban áll a függőséggel*. Érzékszervi és pszichés utak befolyásolják az ételválasztást, a bevitt étel mennyiségét, az étkezés gyakoriságát, ami viszont nem feltétlenül része a normál fiziológiai, élettani követelményeknek. Az elhízottság *pszichoszomatikus elmélete* szerint a hízásra hajlamos, illetve a már elhízott emberek képtelenek észlelni az éhséget-jóllakottságot [1]. Az érzelmi evés öt aspektusát írta le *Macht*: a táplálékválasztás, a táplálékbevitel, a kognitív kontrollok elvesztése, a táplálék által modulált érzelmek és az ezekkel az érzelmekkel egybecsengő táplálkozás [2]. A testsúlyváltozással járó depressziós tünetek megjelenését vizsgálta *Carey munkatársaival* Ausztrália lakosai körében ( $n = 3361$ ). Azt találták, hogy a depresszió prevalenciája a testtömeg-index- (body mass index, BMI-) kategóriák alapján az alacsony testsúlyúak (24%) és az elhízottak (23%) között kétszer olyan gyakori, mint a normálsúlyúak (11%) és a túlsúlyosok (12%) között [3]. Egy másik vizsgálat szerint ugyanebben a populációban a major depresszió élet-tartam-prevalenciája 10% volt [4]. (Az élettartam-prevalencia azon személyek összes számát jelenti egy populációban, akiknél a vizsgált jelenség, betegség vagy egyéb tulajdonság az életük során valaha fennállt vagy jelenleg fennáll.)

A *szorongó*, elkerülő személyiségtípusú ember társaságban vagy akár csak a szűk családi környezetben is többet ehet a kelleténél. Egyrészt mert arra gondol, hogy nem illik nem fogyasztani: fél a kritikától, a helytelenítéstől, a neveltségessé válástól. Inkább *sztereotípen, kényszeresen* rág. Másrészt abban a hiedelemben él, hogy amíg eszik, addig nem viselkedik, miközben paradox módon pont azt teszi, és hízik. *Resch* egy korábbi tanulmánya a pszichoszomatikus elhízás *kognitív modelljét* és erre épülten a fogyás sikerességét segítő kognitív viselkedésterápiás beavatkozási lehetőségeket foglalta össze [1].

Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) adatai által igazolt tény, hogy a világ több országában problémát jelent a lakosság elhízása. Magyarországon egy 2014-es felmérés szerint 32% az elhízottak aránya. Ugyanekkor a lakosság átlagos testtömegindexe  $27,5 \text{ kg/m}^2$  [5]. A 2017-es adatok szerint a 6 és 9 év közötti magyar gyermekek közül minden harmadik túlsúlyos vagy elhízott. A Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) országai között az Egyesült Államok, Mexikó, Új-Zéland után Magyarország a negyedik legelhízottabb nemzet, Európában pedig az első helyen áll [5]. Az *Ogden és munkacsoportja* által végzett 2012-es epidemiológiai vizsgálat szerint az Egyesült Államokban az elhízottak időtartam-prevalenciája (1999–2010) a felnőtt lakosságban 36%, a gyermekek körében 17% [6]. (Az időtartam-prevalencia az összes előforduló eset száma egy populációban egy

adott időtartamban.) Ezek az eredmények a túlsúlyosság, az elhízottság és az azzal együtt járó megbetegedések előfordulási gyakoriságának oly mérvű továbbnövekedését vetítik előre, ami az előzetes becslések alapján 2030-ban az Egyesült Államok egészségügyi ellátására szánt költségének 16–18%-át fogják kitenni [7].

A fent leírt epidemiológiai adatok megerősítik azt a tényt, hogy az elhízás a XXI. században is az egyik legfontosabb népegészségügyi kérdés maradt. A jelen tanulmány az addiktív modellre építve a pszichés tényezőket a háttérben zajló biokémiai folyamatokkal kiegészítve vizsgálja. Nem cél más modellek és biokémiai folyamatok ismertetése, már csak a téma sokrétűsége és a terjedelmi keret korlátozottsága miatt sem. Az *elhízás addiktív modellje* szerint az egyének fiziológiailag és pszichológiailag is függenek a zsírból és a szénhidrátban gazdag ételektől. A vizsgálatok azt mutatják, hogy az ízetes ételek bevitelével csökkenhet az akut stresszre adott válasz, tehát a „komfortevés” stresszt oldó, az érzelmi állapotot javító hatással bírhat [8]. Az emocionális alapon fellépő évszavarokban szenvedők (érzelmi evők) nem annyira bánatukban, mint inkább *(a jutalmazó rendszerrel összefüggően)* örömben nyúlnak a nassolnivalók után. Elsősorban nem a vigasztaló jelleg dominál, mint inkább az, hogy ínycsiklandozó, simogatón kellemes érzetet varázsoljon elő az étel, mintegy megkoronázva az örömeztetést, ahol nemcsak a test, hanem a lélek is jóllakik [1]. A jutalmazó vagy dopaminszabályozó körök mellett az energia-háztartásban részt vevő másik rendszer a hypothalamus propiomelanokortin (POMC)-rendszere. E két rendszer hatásmechanizmusát számos egyéb biológiai faktor szabályozhatja, modulálhatja. Ezen neurobiokémiai folyamatok feltárással érthetővé válik, hogy miért eszik valaki, ha nem is éhes, miért hajlamos a túlevésre, míg más nem, vagy miért nem képes visszaesés nélkül, tartósan fogyni. Az eredmények tükrében pedig újabb beavatkozási, kezelési lehetőségek (gyógyszeres, pszichoterápiás) alkalmazására nyílnak lehetőségek, miáltal sokkal kifinomultabb, egyénre szabottabb terápiás megoldásokhoz juthatunk az elhízás esetén is.

## Módszer

A jelen tanulmány összefoglaló jellegéből adódóan a módszer lényege az elhízás addiktív modelljének szempontjából feltárni az etiológiai tényezők között fellelhető anatómiai, neurobiológiai és pszichés összefüggéseket, hogy az így kapott következtetések levonásával újabb logikai kapcsolatokra derüljön fény.

A jelen közlemény az utóbbi 20 év hazai és nemzetközi irodalmát tekintette át, olyan pszichoneurobiológiai összefüggéseket vizsgálva az elhízás etiológiai tényezői között, amelyek az elhízás addiktív modelljével összefüggésbe hozhatók, illetve a pszichés jellemzők igazolhatók. A közlemény logikailag a korábban elvégzett számos állatkísérlet és humán vizsgálat adatainak összegzéséből, az ezekből következtetett eredmények rendszerezéséből

és a már ismert kognitív viselkedési jellegzetességek, illetve egyéb, a táplálkozási magatartás zavaraihoz, így az elhízáshoz kapcsolt pszichés tünetek *tartalomlelemzéssel történő* logikus összevetéséből épül fel [9, 10]. Mindez természetesen célzottan, a kiszemelt téma, az elhízás addiktív modellje köré csoportosítva. Más modellek (például stresszelmélet) és ezzel kapcsolatos összefüggések, etológiai tényezők részletes vizsgálata nem célja a jelen közleménynek.

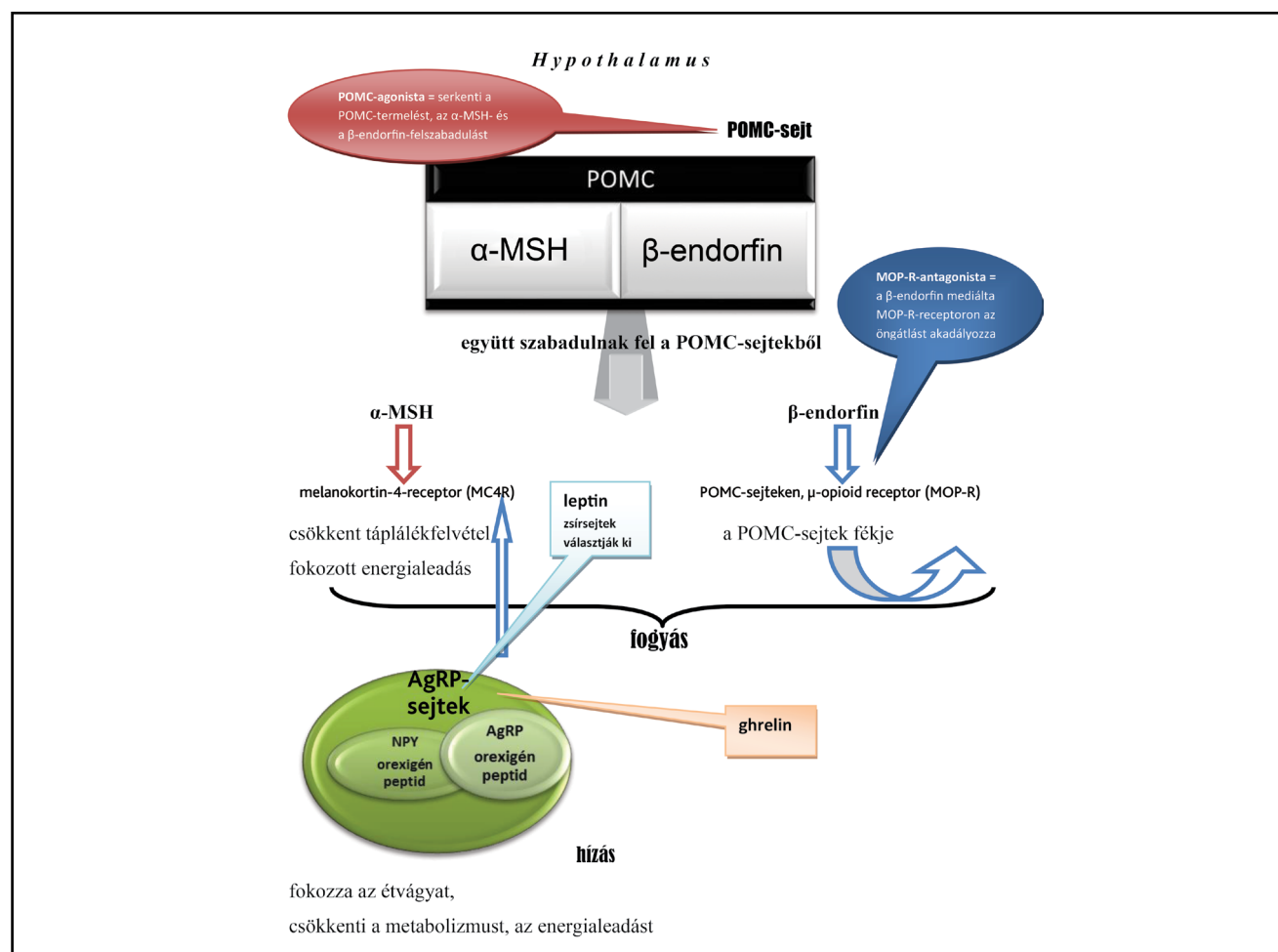
Az újabb információk, ismeretek birtokában a komplexnek, egységesnek tűnő elhízás is jobban megközelíthetővé válhat, miáltal terápiája is sokkal célzottabb, személyre szabottabb lehet.

## Eredmények

A testsúly kialakulása az energiafelvételtől és -leadástól, illetve a kettő meghatározott, szabályozott egyensúlyából áll, amelynek a központi vezérlőrendszere az agy.

## A POMC-rendszer

A központi idegrendszeri (KIR) hypothalamus melanokortinrendszere alapvető jelentőségű az energiahomoeosztázis szabályozásában. Két kulcsfontosságú sejtpopuláció található itt: a nucleus arcuatus proopiomelanokortin (POMC)-sejtjei és az agoutiszerű peptid (= agouti related peptid, AgRP). Ez utóbbiak a neuropeptid-Y (NPY) és az AgRP termeléséért felelősek. Az AgRP a melanokortin-4-receptorhoz (MC4R) antagonistaként kötődve fokozza az étvágyat, csökkenti a metabolizmust és az energialeadást (1. ábra). A hypothalamuson kívül még a mellékvesékben, a subthalamicus magvakban, kisebb mértékben a vesékben, a herékben és a tüdőkben is megtalálhatók [11]. A POMC-sejtek termelik az  $\alpha$ -melanocyt-stimuláló hormont ( $\alpha$ -MSH), amely egy MC4R-agonista, általános anorexikus hatást generál, növelve az energiafelhasználást és az étvágycsökkenést mind az állatokban, mind az emberekben [11]. Miután



Resch M. A jójó szindróma ellenszereként kettős csapás a sóvárgásra. Fogyás visszaesés nélkül. Psychiatr Neurol Times 2018 (in press) [14] nyomán

1. ábra

A hypothalamus melanokortinrendszere

A hypothalamus proopiomelanokortin (POMC) termelő sejteket tartalmaz. Ezekben a sejtekben a POMC  $\alpha$ -melanocytát stimuláló hormonhoz ( $\alpha$ -MSH) és  $\beta$ -endorfin tartalmazó fehérjékhez tapad, amelyek a POMC-sejtekből együtt szabadulnak fel. Az  $\alpha$ -MSH a melanokortin-4-receptoron (MC4R) stimulál, a  $\beta$ -endorfin a  $\mu$ -opioid receptoron (MOR) a POMC-sejtek aktivitását csökkenti. Az AgRP-sejtek az orexigén peptid termelésével az  $\alpha$ -MSH-hatást gátolják az MC4R-receptorokon

az AgRP egy MC4R-antagonista, kompetitíve gátolja az  $\alpha$ -MSH-t, ezáltal növeli a táplálékfelvételt és az energiatakarékosságot [11]. A POMC-sejteket stimuláló ingerek (például a leptin, amelyet az adipocyták választanak ki válaszul a táplálékfelvételre, gátolja az AgRP és NPY orexigén peptidek felszabadulását) általános anorexigén hatást fejtenek ki, míg azok az ingerek, amelyek stimulálják az AgRP-sejteket (például a ghrelin, amely az AgRP- és a NPY-szekréciót fokozza) csökkentik az energiafelhasználást, és növelik az étvágyat (1. ábra). Ezt a mechanizmust a hosszú hatású étvágygerjesztés és a késői típusú elhízás egyik okaként azonosították [12, 13]. A fent leírtak miatt számos, POMC-aktivitást serkentő szert fejlesztettek ki az elhízás kezelésére, bár eddig kevés volt köztük hosszú távon sikeres. A várt eredmény elmaradásának egyik oka az volt, hogy a melanokortinrendszer visszacsatolási mechanizmusai korlátozták a POMC-sejtek tartós ingerlését [11, 14]. A  $\beta$ -endorfin endogén opioid, amely a POMC-sejtekből szabadul fel az  $\alpha$ -MSH-val együtt. A POMC-sejtek működése a  $\beta$ -endorfin által gátolható, illetve a  $\mu$ -opioid receptorokon stimulálható. Tehát a  $\beta$ -endorfin a POMC-neuronok autoinhibitoraként működik. Azok az anyagok, amelyek a hypothalamus melanokortinjutalmazó rendszerének a  $\mu$ -opioid receptorain antagonistaként kötődve blokkolják a  $\beta$ -endorfin-aktivitást, megelőzik a POMC-neuronok öngátlódását, így csökkenthetik a táplálékfelvételt. Figyelemre méltó, hogy az állatkísérletekben (egerekben), amelyekben a magas zsírtartalmú ételek krónikus adásával elhízást és inzulinrezisztenciát fejlesztettek ki, a hypothalamus  $\beta$ -endorfin-emelkedését mutatták ki. Egy lehetséges magyarázatként írták le a  $\beta$ -endorfin-növekedés anorexigén jelekre vonatkozó szenzitivitáscsökkenését és a következményes elhízást. Normálsúlyú állatoknál a  $\mu$ -opioid receptor blokája növeli a POMC-aktivitást [11, 14].

### A dopamin/jutalmazó rendszer

A jutalmazó rendszer központi szerepet játszik a táplálkozási magatartás szabályozásában, az örömteli ingerek (a táplálék, a szex és a kábítószer-abúzus) pozitív hatásainak közvetítésével szabályozza a jutalmazási viselkedést. Tehát akkor aktiválódik, ha egy ingert követően jutalomra számítunk (predikció). Ezt követően folyamatosan visszatérünk az adott ingerhez a jutalomért, így az adott inger hatása és az újonnan tanult magatartásválasz megerősítést kap, rögzül.

A már ismert neurokémiai és neuroanatómiai jutalmazási körök az alábbiak:

- *Mesocorticalis pálya*: a középagyból az agykéregre (ventralis tegmentalis areából a frontális cortexre). A frontális lebeny dopaminháztartás-zavara a kognitív funkciók (például emlékezés, figyelem, problémamegoldó képesség) hanyatlását idézheti elő. *Morris és mtsa* vizsgálatai szerint az éhség képes befolyásolni a táplálékingerrel kapcsolatos memóriát, amelyért az orbi-

tofrontális kéreg a felelős [15]. Mások szerint ez szerepet játszhat az elhízottnál az étel méretének meghatározásában az étkezés alatt [16].

- *Mesolimbicus pálya*: a középagyból a limbicus struktúrákhoz. Ide a kellemes érzetek, a jutalmazás és az addiktív viselkedés kapcsolható. Figyelemre méltó, hogy a jutalmazott viselkedések elsősorban azok az ösztönös magatartások, amelyek az ön- és fajfenntartás területén találhatók: evés, szex. A kábítószeresek között a kokain- és az amfetaminhatás említendő [14, 17].
- *Mezostriatalis pálya*: a középagyból a striatumhoz. A nigrostriatalis (a substantia nigrától a striatum felé haladó) pálya mind az akaratlagos, mind a spontán mozgások kialakításáért felelős. A ventralis striatumban történő dopaminszekréción keresztül az ételekkel, valamint az étkezéssel kapcsolatos pozitív élmények közvetítődnek, amelyek bizonyos ételek iránti „akarásra” vagy vágyakozásra serkenthetnek [18]. A dopamin szabályozza a táplálékkereső („szerkereső”) magatartáshoz szükséges késztetéseket (drive), tevékenységeket, ami az addiktív viselkedés egyik fő ismérve. Ezzel szemben a striatalis opioidok modulálják a jutalmazó ingerek „szeretem vagy kellemes” érzését [14, 18].
- A teljesség kedvéért említendő a negyedik dopaminpálya, a tuberoinfundibularis pálya, amely a hipofízisben a prolaktinszekréció szabályozásában vesz részt.

A dopaminszint és a megerősítő válasz között „fordított U” alakú az összefüggés: a túl alacsony dopaminszint nem optimális a megerősítésre, a túl nagy pedig averzív, ami a magas  $D_2$ -receptor-szint protektivitását igazolja. Ezt az elméletet támasztja alá az a megfigyelés, miszerint az addiktív familiáris anamnézis ellenére sem lesznek függők azok, akiknek a striatumterülete gazdag  $D_2$ -receptorban. Ugyanerre a következtetésre jutottak a PET-vizsgálatokkal: a drogfüggőknél az utolsó szer bevétele után is még hónapokig szignifikánsan alacsony maradt a  $D_2$ -receptor elérhetősége a striatumban [19]. A dopamin/jutalmazó rendszerben háromféle rendellenesség igazolható a függők körében: az egyik a  $D_2$ -receptorok száma, a másik a dopaminkirámlás a striatumban, a harmadik pedig a természetes megerősítővel szembeni szenzitivitás [19].

Összefoglalóan: míg az opioidok az ízletes ételek jutalomérzetét közvetítik, addig a dopamin szabályozza a táplálék jutalomértékét és azt, hogy mennyire vagyunk hajlandók megdolgozni ezért a jutalomért. A kifejezetten ízletes, ínycsiklécs ételek elérhetősége megnöveli a jutalmazási alapot, az élvezettel evést emberben és állatban egyaránt. A jutalomrendszer neurofiziológiájában levő egyéni különbségek pedig magyarázatot adhatnak arra, hogy bizonyos személyeknél miért lehet magasabb a súlygyarapodás kockázata. A dopaminszignál természetes útjának a zavara tehát központi szerepet játszik a túlevésben, illetve a kábítószer-használatban, valamint a megszerzés és a fogyasztás iránti túlzott késztetéseken, ami a függőségi (addiktív) viselkedés egyik kritériuma



[18, 20]. A túlzott drog-, illetve táplálékbevitel másik fontos jellemzője a kövérek körében is megfigyelhető kontrollvesztés, ami a döntéshozatalban, az önkontrollban és az interocepcióban szerepet játszó ingerületátvitel károsodásának a következménye. Megjegyzendő, hogy ezeket a folyamatokat gyakran kíséri a hangulat és a stressz szabályozásának zavara.

### Perifériás szabályozórendszerek

A közlemény témájaként kiemelt és fent részletezett két központi szabályozórendszerrel összefüggésben említendőek azok a perifériás szabályozómolekulák, amelyek befolyásolhatják, módosíthatják a már ismert folyamatokat, hatásokat. A továbbiakban a teljesség igénye nélkül – a jelen dolgozatnak nem célja ezen rendszer részletes ismertetése – kizárólag az adott téma köré csoportosulva vizsgáljuk meg a szerepüket az elhízásban.

A táplálkozási magatartás szabályozásában központi szerepet játszanak a már említett *opioidok*. Míg a korábban részletezett dopaminhatás a jutalmazási rendszerben a „hiányzik”, azaz a biológiailag – akár csak a szereteti vagy az élvezeti oldalról – fontos célok eléréséhez szükséges úgynevezett megközelítő („becserkésző”) magatartásban jut szerephez, addig az *opioidok* jobban érintettek az ingerek szereteti vagy élvezeti aspektusában. Mindkét neurotranszmitter együttesen munkálkodik a jutalom észlelésében (1. táblázat) [18].

A POMC-rendszer leírásánál volt szó további két hormorról: a *ghrelin* és a *leptin* a hypothalamusszal együtt alakítják a táplálékfelvételt, az energetikai homeosztázist, valamint a jóllakottság/éhség érzetet. Szerepet játszhatnak a sóvárgó (craving) viselkedésben, az evészavarokban, a hangulatban, és kapcsolatban állnak a jutalmazórendszerrel [12, 13]. A *ghrelin* a gyomorban termelődő orexigén hormonként a táplálékfelvételt centrális utakon keresztül szabályozza. Az agy hypothalamusa közvetlenül érzékeli a perifériáról a ghrelint és vezérli az energetikai státuszt. Az agyban és a perifériás szövetekben mindenütt jelen levő *GSH-R1a* receptorokon keresztül aktiválódik. Ennek köszönhetően más biológiai folyamatokban is részt vesz, úgymint a növekedési hormon szekréciója, a glükóz- és lipidmetabolizmus és a gyomor-bél rendszeri motilitás [21, 22]. A ghrelinerg rendszer közvetíti a táplálékfelvétel nem homeosztatikus, hanem inkább gyönyöröket-évezetést nyújtó, motivációs aspektusát a mesolimbicus dopaminerg pályákon át. A *GHS-R1a* egyes tulajdonságai lehetővé teszik, hogy a szerotonin és a dopamin más neuropeptidrendszereivel is kapcsolatban álljon, és ezen keresztül nemcsak a táplálkozásban és az elhízásban, hanem az alvásban és a hangulati életben is szerepet játsszon [23]. A különböző tanulmányok megerősítik a ghrelin szerepét a stressz indukálta táplálék = jutalom viselkedésben. A fentiek alapján egyértelmű a kapcsolat a ghrelin és az affektív zavarok, valamint a szorongás között [1, 21]. A ghrelin enyhíti a depressziós tüneteket [23]. Összességében a ghrelinnel kapcsolatos

eredmények azt mutatják, hogy a kövérekben a ghrelinerg rendszer alkalmas a stressz indukálta anyagcsere-zavarok és a hangulat által kiváltott evészavarok terápiás megcélzására (1. táblázat) [22, 23].

A *szertotonin* elsősorban a hangulatot és az ezzel összefüggésben fellépő alvászavart szabályozza, de az étvágyat és az impulzuskontroll-problémákat is. Az emberi teljes szerotonintartalom 80–90%-át a tápcsatorna, nem pedig az agyi szerotonin teszi ki [24]. A szerotoninfelszabadulást a szerotoninerg idegsejtekből a táplálékfelvétel befolyásolja. A szerotoninszintézis prekurzora a triptofán, amely esszenciális aminosav. A szénhidrátok bevitelével növelhető a plazma triptofánszintje, ami a szerotoninszintézist fokozza az agyban, miáltal csökkennek a depressziós tünetek [24–26]. A szénhidrátok utáni sóvárgás depresszióban elhízáshoz vezethet: megfigyelték a stresszes állapotokban, a téli depresszióban (szezónális hangulati zavar = seasonal affective disorder, SAD), a premenstruális szindrómában (PMS) és a dohányzásról való leállás kapcsán [24]. Megjegyzendő, hogy a megnövekedett kortizolszinttel összefüggésben a stresszevők fokozott szénhidrátbevitel, magas zsírtartalmú táplálkozása a negatív érzelmi állapotok mellett elhízáshoz vezethet [1, 2, 27]. A nikotin növeli az agyi szerotoninszekréciót, elhagyása pedig annak csökkenésével és ezáltal depressziós tünetekkel jár [24] (1. táblázat).

A *bél-agy tengelyen* szabályozódik a belek és az agy közötti információcsere: éhség-jóllakottság, energiahomeosztázis és ehhez kapcsolatos a „hasi komfortérzet” és általában véve a hangulat, a közérzet. Csaknem 100 trillió mikroorganizmus él szimbiózisban az emberi szervezettel, amelyeknek szerepük van az energia-háztartás, a gyomor-bél motilitás és az immunrendszer folyamataiban. A negatív érzelmek hozzájárulhatnak a belek mikrobion-összetételének megváltozásához, aminek metabolitjai pedig visszahatnak a központi jutalmazó rendszer, az energiaegyensúly szabályozására [28].

Gastrointestinalis jeleket küld még a fent leírtakon túl a *gamma-aminovajsav (GABA)*, *kolecisztokinin (CKK)*, *bombesin*, *glukagon*, *enterostatin*, *inzulin*, *resistin*, *adiponectin*, *somatedin*, *ciklobisztil-prolin*, *amylin*, *apolipoprotein* [14, 25–27, 29, 30]. Ezek általában csökkentik az étvágyat, az egyik legfontosabb kivételként a már említett ghrelin a táplálékfelvételt szabályozza (1. táblázat). A dolgozatnak azonban nem célja a további részletezés, mert messze vezetne a kijelölt témától.

### Következtetés

A fogyasztói társadalmakban az elhízás egyik legfőbb oka a csökkent fizikai aktivitás, amely közismerten az egyre kényelmesebb életvitelhez, az ülő életmódhoz kapcsolt. A másik sarkalatos pont, hogy szeretünk sokat és jókat enni, szeretjük az ízeket. Annak ellenére, hogy a táplálkozási magatartásokban különbözően hangsúlyosak, mégis mindenütt megtalálhatók az ízletes és energiagaz-

1. táblázat | Biológiai faktoroknak, táplálékoknak az adott neurológiai úton való hatása a hangulatra, szorongásra

	Táplálékok, tápanyagok, biológiai faktork	Hangulat, szorongás, stressztűrő képesség	Agyi válasz	Referenciák
1.	Csokoládé, kakaó	Kellemes érzet, DE(!): fogyókúrában büntudat az „absztinenciaszegés” miatt	Andaminok – hangulatfokozás – szerotonin- és kannabinoid receptorokon	13, 25
2.	Koffein	Nő a figyelem, a koncentráció, csökken a reakcióidő, DE(!): fokozza a szorongást	Adenozinreceptor-blokád – enyhül a fejfájás, álmoság, fáradtság, kannabinoid (CB1-) receptorokon	13, 25
3.	Nikotin	Fokozott alapanyagcsere, szorongás, agitáció, hangulatjavító	Nikotinreceptorokon	13, 25
4.	Ω-3-zsírsv	Szorongás, hangulat, impulzuskontroll (MDD, PMD, SCH, ADHD, szerabúzus)	Ismeretlen	12, 25
5.	Tiamin	Jó közérzet, szociabilitás, optimális energiaszint, javuló kognitív funkciók	Ismeretlen	25
6.	Vas	Vashiányos anaemia – hangulati nyomottság (disztimia), letargia, depresszió	Ismeretlen	25
7.	Folsav	Depresszió, fáradékonyság	Ismeretlen	25
8.	Ghrelin	Fokozott étvágy, stressz indukálta táplálékfelvétel, szorongás, depresszió	Ghrelin (GSH-R1a)-receptorokon	11, 12, 19, 20, 21, 22, 23
9.	Szerotonin	Hangulatjavító, szorongást oldó, depresszióhoz kapcsolt alvás javul, nő a táplálékfelvétel	Szerotoninreceptorokon	8, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 36, 37
10.	Dopamin	Táplálék = jutalom, szerepe a táplálkozási magatartás zavarai, a hangulat és az örömezzet javul (jutalomjelleg!)	Dopaminreceptorokon	12, 15, 16, 18, 19, 31, 35
11.	Leptin	Étvágy, energia- és táplálékfelvétel, általános közérzet, depresszió, szorongás	Leptinreceptoron (LepRb), palmitinsavval gátlás a hypothalamusban elhízáshoz vezet, a dopamintermelés szabályozása	10, 12, 25
12.	Adiponectin	Inzulinrezisztencia, anyagcsere zavara, energiahomoeosztázis, depresszió, hangulatzavarok	Adiponektin indukálta gátlás a GSK-3β úton	25, 26
13.	Resistin	Indirekt depresszógén, alulszabályozott az elhízásban	Pozitívan korrelál a nyál kortizolszintjével	14, 26, 27
14.	Inzulin	Depresszió, szorongás, kapcsolat a cukorbetegség előtti inzulinrezisztenciával, elhízással	Inzulinreceptorokon, palmitinsav általi gátlás a hypothalamusban elhízáshoz vezet, dopamintermelés szabályozása	25
15.	Opioid	Energiaháztartás, craving, hangulatjavítás	μ-receptorokon	16, 18, 34, 35

Singh M. Mood, food and obesity. Front Psychol. 2014; 5: 925 [27] nyomán

ADHD = (attention deficit hyperactivity disorder) figyelemhiányos hiperaktivitászavar; MDD = (major depressive disease) major depressziós zavar; PMD = psychosis maniacodepressiva; SCH = skizofrénia

dag táplálékok, amelyeknek nincs köztük a stressz indukálta hiperfágiához vagy hipofágiához [30].

A túlzott étel- és szeszital-fogyasztás, a különböző gyorséttermek ízletes kínálatai egyre sűrűbben aktiválhatják a *dopamin/jutalmazó központot*, ami túlzott fogyasztáshoz vezethet [1, 31]. Az *étel* egyfajta *természetes jutalom* a homeosztatis és a hedonisztikus jellemzőivel együtt. A nagyon ízletes ételek típusától függetlenül az egy ugyanazon jutalmazási területei vesznek részt, mint a drogabúzusban. Így az alkalmi evés könnyen kényszeressé válhat, ami elhízáshoz vezethet [32].

Az *ételfüggőség* egyik legfontosabb jellemzője az étel utáni sóvárgás, amelyben az intenzíven vágyott evés csak a sóvárgást kompenzálja, míg az éhezéskor felvett étel az éhségérzetet enyhíti. Az éhség-jóllakottság, illetőleg az energia-háztartás szabályozásában fontos szerepet tölt be a POMC-rendszer [33]. Nem véletlenül érveltek többen amellett, hogy az Amerikai Pszichiátriai Társaság (American Psychiatric Association, APA) által 2013-ban kiadott pszichiátriai betegségek diagnosztikus kézikönyvében a viselkedési addikciók mellett a természetes jutalmazási addikciók a „függőségek és

hozzá kapcsolt viselkedések” új kategóriájaként szerepeljenek [34–36].

Az *addiktív modell* olyan ismétlődő ciklikus folyamat, amelynek kapcsán az egyén először visszatérő késztetést (drive), sóvárgást (craving) érez az adott viselkedési sztereotípiá elvégzésére (például rágyújtani egy cigire, elkészíteni a „kedvenc” ételt, betérni egy péksüteményre), amelyben az egyes komponensek, az egyes cselekvések mindig meghatározott sorrendben követik egymást (például minden reggel a kedvenc péksége mellett megy el). A viselkedéssorozat befejezéséig folyamatosan nő az egyén belső feszültsége (például amíg bemegy, megveszi), de a viselkedéssorozat befejezésének pillanatában hirtelen gyors, rövid ideig tartó kellemes érzet járja át, amelyet szinte azonnal a szabályszegés miatti (lásd diétázók bűnöző napjai) büntudat, önvádolás vált fel. S végül a cselekménye negatív következményeinek ellenére is újra fokozódik a késztetés az ismétlésre, és ezzel együtt nő a belső feszültség (circulus vitiosus) [37].

A jelen tanulmány az éhségérzet, a craving csökkentésén át tartós, visszaesésmentes, sikeres fogyás elérhetőségét veti fel, ahol a választott diéta is szenvedésmentesen megtartható. Az éhségérzet csökkentését a POMC-sejtek serkentésén keresztül ható *gyógyszerekkel* (például bupropion) érhetjük el. A sóvárgás tartós megszüntetése pedig olyan kémiai szerekkel lehetséges, amelyek MOPR-antagonisták, mint a naltrexon. Ezek együttes kombinációja a kényszeresen visszatérő sóvárgástól (jojószindrómától) mentes fogyaszt ígérheti [14]. Figyelemre méltó, hogy a hízást kísérő depresszív, szorongásos tünetek egyrészt *serotoninerg gyógyszerekkel* (rövid távon) kezelhetők, amelyek a kezdeti fogyás után hosszú távon, szekunder módon hízáshoz vezethetnek, másrészt *dopaminerg hatású készítményekkel* (hosszú távon), amelyek az örömeérzet fokozásán túl, direkt fogyasztó hatással bírhatnak, a craving feloldásán keresztül [26].

A vonzó/ínycsiklandozó ételek könnyű hozzáférhetősége miatt gyakrabban kell gátolni az evés iránti vágyat. Az egyének különbözőek abban a képességükben, hogy gátolják ezeket a késztetéseket és az evés gyakorisága felett kontrollt gyakoroljanak, ami viszont ételekkel gazdag világunkban befolyással lehet a túlevésre való hajlamukra [1, 38]. A relapsus (a fogyás és hízás esetén ez a jojószindróma) megértéséhez fontos tudni még azt, hogy a drogfüggők miért vágyakoznak intenzíven a drogok után azokon a helyeken, ahol előzőleg droghoz, illetve a droghasználathoz szükséges eszközökhöz juthattak. A droghoz kapcsolt ingerek, stimulusok a kulcs a relapsus megértéséhez. *Volkow és Wong munkacsoportja* feltételezte, hogy a dopamin a vágyat keltő, kondicionált válaszok alapja. Kokainistáknak kokainról videót vetítettek, s azt tapasztalták, hogy a vizsgáltak striatumában megemelkedett a dopaminkoncentráció, ami a kokain iránti cravingot jelezte [19, 34, 39]. Ugyanezen analógiára elmondható, hogy a kövérek, túlevők intenzívebben vágyakoznak kedvenc ételeik után a már „bejáratott ét-

termükben”, vagy a szokásos sorozat alatt rágicsált imádot nasi után [14].

A már korábban bemutatott kognitív modell mellett további elméletek léteznek az elhízás etológiájában (például pszichoszomatikus, stressz), amelyek annak mikéntjét, okait, élettani folyamatát és a ráépülő pszichodinamikát más oldalról közelítik meg [1, 40–42]. A jelen tanulmány az addiktív tényezőket vette sorra.

Egy kórkép etológiai tényezőinek ismerete hasznára válhat az orvosnak és a betegnek egyaránt, mert felismerve azt a tényt, hogy az egységes tünettan mellett többféle ok, biopszichológiai háttér létezik, sokkal kifinomultabb, személyre szabottabb lehet a kezelés, miáltal a gyógyulás nemcsak keresztszemetileg lesz sikeres, hanem tartós is lehet [42].

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása és a hozzá kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

## Irodalom

- [1] Resch M. Dieting pitfalls – psychological factors. [A fogyókúra bukhatói – pszichés tényezők.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 499–507. [Hungarian]
- [2] Macht M. How emotions affect eating: a five-way model. *Appetite* 2008; 50: 1–11.
- [3] Carey M, Small H, Yoong SL, et al. Prevalence of comorbid depression and obesity in general practice: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract.* 2014; 64: e122–e127.
- [4] Jantarotnotai N, Mosikanon K, Lee Y, et al. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract.* 2017; 11: 1–10.
- [5] Pados Gy, Simonyi G, Audikovszky M, et al. The possibilities of diet and medication for obesity. [Az elhízás diétás és gyógyszeres kezelésének lehetőségei.] *Metabolizmus* 2017; 15(Suppl C): 1–10. [Hungarian]
- [6] Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010. *JAMA* 2012; 307: 483–490.
- [7] Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, et al. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA* 2012; 307: 491–497.
- [8] Dallman MF, Pecoraro N, Acana SF, et al. Chronic stress and obesity: a new view of comfort food. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 11696–11701.
- [9] Babbie E. The practice of social research. 6th edn. [A társadalomtudományi kutatás gyakorlata. 6. kiadás.] Balassi Kiadó, Budapest, 2001. [Hungarian]
- [10] Bella T, Resch M. The choice of sampling and method in scientific research. [A mintavétel és a módszer megválasztása a tudományos kutatásokban.] MTA REAL repositórium, 2018 (in press). [Hungarian]
- [11] Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res.* 2014; 84: 1–11.

- [12] Opland DM, Leininger GM, Myers MG Jr. Modulation of the mesolimbic dopamine system by leptin. *Brain Res.* 2010; 1350: 65–70.
- [13] Dickson SL, Egecioglu E, Landgren S, et al. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs. *Mol Cell Endocrinol.* 2011; 340: 80–87.
- [14] Resch M. As a counteraction of the yo-yo syndrome, there is a double blow to craving: weight loss without relapse. [A jójó szindróma ellenszereként kettős csapás a sóvárgásra: fogyás visszaesés nélkül.] *Psychiatr Neurol Times* 2018; 1 (in press) [Hungarian]
- [15] Morris JS, Dolan RJ. Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. *J Neurosci.* 2001; 21: 5304–5310.
- [16] Schwartz GJ. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition* 2000; 16: 866–873.
- [17] Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001; 357: 354–357.
- [18] Davis CA, Levitan RD, Reid C, et al. Dopamine for “wanting” and opioids for “liking”: a comparison of obese adults with and without binge eating. *Obesity* 2009; 17: 1220–1225.
- [19] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008; 363: 3191–3200.
- [20] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain’s control circuit. *Bioessays* 2010; 32: 748–755.
- [21] Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Ghrelin at the interface of obesity and reward. *Vitam Horm.* 2013; 91: 285–323.
- [22] Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Taking two to tango: a role for ghrelin receptor heterodimerization in stress and reward. *Front Neurosci.* 2013; 7: 148.
- [23] Kluge M, Schüssler P, Dresler M, et al. Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression. *J Psychiatr Res.* 2011; 45: 421–426.
- [24] Wurtman RJ, Wurtman JJ. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 398: 35–41.
- [25] Shabbir F, Patel A, Mattison C, et al. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochem Int.* 2013; 62: 324–329.
- [26] Resch M, Jákó P, Sidó Z, et al. Psychotherapy and fluoxetine treatment in obesity. [A pszichoterápia és a fluoxetin hatékonysága obesitasban.] *Orv Hetil.* 1999; 140: 2221–2225. [Hungarian]
- [27] Singh M. Mood, food and obesity. *Front Psychol.* 2014; 5: 925.
- [28] Panduro A, Rivera-Iñiguez I, Sepulveda-Villegas M, et al. Genes, emotions and gut microbiota: The next frontier for the gastroenterologist. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 3030–3042.
- [29] Weber-Hamann B, Kratzsch J, Kopf D, et al. Resistin and adiponectin in major depression: the association with free cortisol and effects of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res.* 2007; 41: 344–350.
- [30] Dallman MF. Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 159–165.
- [31] Fortuna JL. The obesity epidemic and food addiction: clinical similarities to drug dependence. *J Psychoactive Drugs* 2012; 44: 56–63.
- [32] Davis C, Curtis C, Levitan RD, et al. Evidence that “food addiction” is a valid phenotype of obesity. *Appetite* 2011; 57: 711–717.
- [33] Martin CK, McClernon FJ, Chellino A, et al. Food cravings: A central construct in food intake behavior, weight loss, and the neurobiology of appetitive behavior. Springer, New York, NY, 2011.
- [34] Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci.* 2011; 15: 37–46.
- [35] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edn. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013.
- [36] Volkow ND, O’Brien CP. Issues for DSM-V: should obesity be included as a brain disorder? *Am J Psychiatry* 2007; 164: 708–710.
- [37] Gerevich J. The psychotherapy of chemical dependencies. In: Szőnyi G, Füredi J. (eds.) *Psychotherapy textbook. [Kémiai függőségek pszichoterápiája.* In: Szőnyi G, Füredi J. (szerk.) *A pszichoterápia tankönyve.*] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2000; pp. 486–500. [Hungarian]
- [38] Berthoud HR. Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiol Behav.* 2007; 91: 486–498.
- [39] Wong DF, Kuwabara H, Schretlen, DJ, et al. Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving. *Neuropsychopharmacol.* 2006; 31: 2716–2727.
- [40] Resch M, Sidó Z. Obesity in a psychosomatic reflection. [Obesitas a pszichoszomatikus tükör előtt.] *LAM* 1997; 7: 802–807. [Hungarian]
- [41] Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci.* 2013; 7: 177.
- [42] Wang GJ, Volkow ND, Thanos PK, et al. Similarity between obesity and drug addiction as assessed by neurofunctional imaging: a concept review. *J Addict Dis.* 2004; 23: 39–53.

(Resch Mária dr.,  
Sopron, Mátyás király u. 17. 1/6., 9400  
e-mail: reschdr@gmail.com)

„Ab amico reconciliato, a cibo bis cocto – libera nos Domine!”  
(A kibékült baráttól és a kétszer főzött ételtől ments meg Uram, minket!)